动 物 学 研 究 2002, Aug. 23 (4): 335～340 CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853
Zoological Research

综 述

哺乳动物冷应激的主要神经内分泌反应

杨 明[1,2], 李庆芬[1,3]
(1. 北京师范大学 生命科学学院 生物多样性与生态工程教育部重点实验室, 北京 100875;
2. 沈阳师范大学 化学与生命科学学院, 辽宁 沈阳 110034)

摘要: 为便于了解哺乳动物冷应激生理变化的调节机理, 介绍了冷应激的主要神经内分泌反应。控制冷应激反应的主要中枢位于下丘脑。冷应激激活交感神经系统, 激活下丘脑—垂体—甲状腺轴和下丘脑—垂体—肾上腺轴激素的合成和分泌, 引起肾上腺髓质儿茶酚胺分泌增加; 同时抑制促生长激素轴、促性腺轴、催乳激素轴的激素分泌。神经肽 Y、瘦素、褪黑激素等多种神经肽和激素参与冷应激反应。

关键词: 冷应激; 神经内分泌; 下丘脑—垂体—肾上腺轴; 下丘脑—垂体—甲状腺轴; 交感—肾上腺髓质系统
中图分类号: Q42; Q45 **文献标识码**: A **文章编号**: 0254-5853(2002)04-0335-06

Main Neuroendocrine Responses of Mammals in Cold Stress

YANG Ming[1,2], LI Qin-fen[1]
(1. *Ministry of Education Key Laboratory for Biodiversity Science and Ecological Engineering, College of Life Sciences, Beijing Normal University, Beijing* 100875, *China*; 2. *College of Chemistry and Life Sciences, Shenyang Normal University, Shenyang* 110034, *China*)

Abstract: Neural and endocrine responses of mammals in cold stress were summarized in this paper. Cold stress activates sympathetic nervous system, activates the procedure of synthesis and release of hormones of hypothalamo - pituitary - thyroid axis and hypothalamo - pituitary - adrenal axis, and increases the secretion of catecholamine of sympathetic - adernal - medullary system. At the same time, secretions of hormones of somatotrophic axis, gonadotrophic axis and lactotrophic axis are inhibited. Many neuropeptides and hormones are involved in the stress response, such as neuropeptide Y, melatonin, leptin, orexin. The activation of hypothalamo - pituitary - thyroid axis is a compensatory response of heat loss in cold environment, and it is beneficial to the maintaining of constant body temperature. The positive feedback system between the corticotropin-releasing hormone (CRH) and norepinephrine (NE) forms during cold stress, but glucocorticoid inhibites both CRH and NE release, and heat produces. The neuroendocrine responses of chronic cold stress tends to recover, but the physiological responses in the state of new homeostasis reconstructed in cold stress might be different from the responses under basic condition. And cold stress changes animals' response to later stressor.

Key words: Cold stress; Neuroendocrine; Hypothalamo - pitutary - adrenal; Hypothalamo - pituitary - thyroid; Sympathetic - adernal - medullary

早在 1936 年, 加拿大病理学家 Hans Selye 就发现动物在受到各种伤害性的躯体或神经刺激时, 其肾上腺增大, 肾上腺皮质分泌增强, 即非特异性的防御反应。这种反应过度或不足都将导致疾病。Selye 将机体的这种状态称为应激, 这种反应称为应激反应 (杨刚, 1994)。半个多世纪以来, 应激研究在广度和深度上都有较大的进展, 但应激的基本概念仍没有超越 Selye 当年提出的应激学说的范畴, 即应激 (stress) 是指内环境的平衡或稳定被内部或外部伤害性刺激所扰乱的状态。这些刺激统称

收稿日期: 2001-11-19; 接受日期: 2002-03-27
基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (39970124)
3. 通讯作者, E-mail: lidu@bnu.edu.cnq, Tel: 010-62209899

为应激刺激或应激源（stressor）。机体对这些刺激所产生的非特异性应答反应的总和称为应激反应（stress response）。应激刺激种类很多，如创伤、过冷、过热、电离辐射、毒物、急性感染、惊恐、忧伤、紧张等。不同的应激刺激产生的神经内分泌反应模式和对机体产生的生物学效应不同，但所有应激都激活 HPA 轴。HPA 轴是应激反应的调节者，将神经、内分泌、Cytokine 信息转化成生理反应。

1 应激反应的原型

应激反应的原型为：草食动物受到捕食者的攻击、追捕，最后捕食者放弃。其激素分泌有 2 个高峰：第 1 高峰发生在几秒钟之内，包括交感神经系统肾上腺素（epinephrine，E）和去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）分泌增强；下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone，CRH）进入门脉循环，几秒钟后垂体促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic，ACTH）分泌加强；下丘脑促性腺激素释放激素（gonadotropin-releasing hormone，GnRH）的释放降低，随后垂体促性腺激素降低；垂体分泌催乳激素（prolactin，PRL）和生长激素（GH）（在灵长类）、胰腺分泌胰高血糖素（glucagon）增强。在失血反应中，这一分泌高峰还包括垂体分泌大量的精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP）以及肾脏分泌大量的肾素。激素反应的第 2 个高峰——慢峰，主要是类固醇激素的变化，发生在几分钟之后：包括糖皮质激素（glucocorticoid，GC）分泌受到刺激；性固醇激素分泌降低（Sapolsky *et al*.，2000）。由此可见，以神经递质为媒介的自主神经系统、以神经肽和激素为媒介的神经内分泌系统二者共同参与应激反应。

2 冷应激

北方野生动物经常遇到冷环境的应激刺激。为研究冷应激对动物的影响以及动物对冷环境的适应机理，通常采取在实验室对动物进行冷暴露处理。根据低温作用时间的长短，通常分为急性冷应激（acute cold stress）和长期冷应激（chronic cold stress）。急性冷应激研究中，冷暴露时间从几十分钟至 1 d 不等（Wittert *et al*.，1992；Xie *et al*.，1999；Kizkai *et al*.，1995）；而长期冷应激冷暴露时间从 1 d 到几周不等，但多采用 5 ~ 7 d。由于研究目的不同，研究者对研究对象低温处理方式也不同，如相对于整体冷暴露的局部冷应激（local cold stress）（Kanayama *et al*.，1999）、相对于连续冷应激的间歇重复冷应激（intermittent cold stress）（Bhatnagar & Meaney，1995；Bhatnagar *et al*.，1995）等。哺乳动物在冷应激中应激激素和神经递质分泌水平所发生的变化，对于低温引起动物热量才丧失后，增加动物产热、维持恒定体温有重要意义；对低温引起的其他生理反应也起到调节作用。动物在冷环境下长期暴露后，应激激素水平和其他生理反应达到适应于低温的新的平衡状态，此时通常称为冷适应（cold adaptation）。而哺乳动物冷适应研究通常采用 3 ~ 6 周的连续或间歇冷暴露（Kizaki *et al*.，1995）。

3 冷应激的神经内分泌反应

3.1 冷应激反应的中枢控制和外周神经调节

哺乳动物在冷应激下的主要生理反应是增加产热，维持恒定的体温。冷暴露下的产热变化，受自主神经和神经内分泌系统的双重调节。与之相关的中枢部位分布于中枢神经系统的广泛区域，但下丘脑是控制冷应激反应的主要中枢，其中最主要的又是室旁核（paraventricular nucleus，PVN）。此外，视前核（PON）、视交叉上核（SCN）、视前区中部（MPA）、背中核（DMH）等多个核团在冷应激反应中起中枢调节作用（Arancibia *et al*.，1996；Bamshad *et al*.，1999）。以往的研究认为，下丘脑腹内侧核（VMH）也参与控制褐色脂肪组织（brown adipose tissue，BAT，冷暴露小哺乳动物产热的主要器官）的产热（Kelly & Bielajew，1996）。但神经解剖学研究表明，VMH 与 BAT 之间无直接的神经联系（Bamshad *et al*.，1999）。

下丘脑 PVN 发出的神经纤维投射到脑干的许多自主节前神经元细胞群。冷应激下，中枢肾上腺素能神经元被激活，进一步调节外周自主神经（主要是交感神经）活动，使外周交感神经和交感—肾上腺髓质（sympathetic adrenomedullary，SAM）系统持续处于高度激活状态，E 和 NE 的合成、释放和周转增强（Fukuhara *et al*.，1996；孙久荣等，1998）。此外，PVN 中还有直接投射到正中隆起的促甲状腺激素释放激素（thyrotropin-releasing hormone，TRH）神经元、CRH 神经元等，PVN 是 HPA 轴和 HPT 轴活动的直接控制部位。

3.2 下丘脑—垂体—肾上腺（HPA）轴

对应激的共同神经内分泌反应是激活 HPA 轴，引起肾上腺分泌类固醇激素。受到冷应激刺激时，PVN 的小细胞神经元 CRH 合成和分泌增加（此外，

脑内其他部位也产生 CRH)(Hatalski *et al*., 1998)。CRH 是应激反应的主要调节者，经垂体门脉血流到达垂体，激活垂体促皮质区(corticotrophes)的 CRH 受体(Hashimoto, 2001)，刺激 ACTH 的分泌。该作用是由 cAMP 介导的，并主要依赖通过 L-型 Ca^{2+} 通道的电压开关控制的 Ca^{2+} 内流来实现。30 min 的冷应激，使大鼠垂体前叶促皮质细胞 L-型 Ca^{2+} 通道的 α(1C)亚单位 mRNA 表达增强(Xie *et al*., 1999)。

ACTH 是由大分子的阿黑皮素原(pro-opio-melano-cortin, POMC)产生的。POMC 也是 β-内啡肽、促脂解激素(lipotropin)和黑素细胞刺激素(MSH)的前体，POMC 相关肽是由垂体前叶特殊的促皮质区细胞合成的。雄性大鼠冷暴露 30 min，血浆 ACTH 水平上升。同时促皮质区细胞 ACTH 分泌颗粒增加；垂体前叶含分子量为 16 kDa 阿黑皮素原片段的细胞和储存 ACTH 和 β-内啡肽的细胞比例均增加(Sasaki *et al*., 1990)。ACTH 经血液循环，作用于肾上腺皮质，促进胆固醇的摄取并向皮质醇以及皮质酮转化，刺激肾上腺 GC 的合成和释放。

GC 在应激中的作用可分为 2 类：一类是调节作用(modulating actions)，即改变有机体对应激刺激的反应；另一类是预备作用(preparative actions)，即改变生物体对后继应激刺激的反应，或有助于适应长期的应激刺激(Sapolsky *et al*., 2000)。GC 通过负反馈下调下丘脑 CRH 和垂体 ACTH。下丘脑和杏仁核 CRH 的合成对 GC 的反馈很敏感，由此构成了激素应激反应的关闭机制。皮质酮在冷应激中对产热的调节作用为抑制产热增加，如抑制冷暴露大鼠褐色脂肪组织(brown adipose tissue, BAT)(小哺乳动物适应性产热的主要部位)线粒体解偶联蛋白(uncoupling protein 1, UCP1)(产热的关键分子)的基因表达(Moriscot *et al*., 1993)，抑制 BAT 线粒体 UCP 的 GDP 结合(Strack *et al*., 1995)，从而抑制 BAT 产热，其意义在于防止冷应激引起产热过度增加而造成能量浪费。而预备作用表现为冷暴露改变动物对后继应激的反应，如冷适应小鼠支配 BAT 的交感神经对后继冷应激的反应加强(Kawate *et al*., 1994)，冷适应大鼠在后继固定应激中，血浆皮质酮水平增加幅度明显提高(Bhatnagar & Meaney, 1995)等。

冷应激过程中 HPA 轴和 SAM 系统相互作用，CRH 增加 SAM 活力，使血浆儿茶酚胺水平增加；冷应激激活的 SAM 系统，通过增加肾上腺髓质儿茶酚胺的合成和释放，促进 HPA 轴激活，在应激反应中形成 CRH-NE-CRH 正反馈调节系统(Asakura *et al*., 2000)。但内源 GC 抑制冷应激动物交感神经系统儿茶酚胺的合成、释放、再摄取和代谢反应(Fukuhara *et al*., 1996)，由此可见，GC 不仅反馈抑制冷应激激活的 CRH、ACTH，也抑制冷应激激活的 SAM 功能。GC 和 NE 相拮抗，使冷应激引起的一系列生理反应处于最适状态。

3.3 下丘脑—垂体—甲状腺 (HPT) 轴

冷应激激活下丘脑 PVN 和下丘脑前部视前区(POA-AH)等部位 TRH 的合成和释放，进一步导致血浆中促甲状腺激素(TSH)浓度升高，随后甲状腺激素含量增高，表明低温激活了 HPT 轴(Arancibia *et al*., 1996)。冷应激在激活 HPT 轴分泌的同时，也激活了甲状腺以外组织中的甲状腺素 5′脱碘酶($T_4$5′-D)，加速 T_4 脱碘转化为活性更强的 T_3(侯建军, 1999; Liu *et al*., 2001; 杨明等, 2002)。T_3 一方面与交感神经协同作用刺激产热增加，另一方面又刺激 UCP1 的基因表达。最近对Ⅱ型甲状腺素脱碘酶($T_4$5′-DⅡ)的研究发现，T_3 的这 2 方面作用是通过不同机制实现的：前者经历了高浓度的 T_3 通过作用于 α 型甲状腺激素受体(TRα)，增进细胞内腺苷酸环化酶催化 cAMP 形成的过程，从而增加冷应激或交感神经刺激的产热反应；后者可能是通过 T_3 作用于 β 型受体(TRβ)来实现的。大鼠 TRα 对 T_3 的亲和力比 TRβ 对 T_3 的亲和力低约 4 倍，这就有可能需要 BAT 内 $T_4$5′-DⅡ发挥持续作用，产生 T_3 以保持较高的细胞内 T_3 浓度，来占据 TRα(Jesus *et al*., 2001)。此外，T_3 也可作用于细胞膜或线粒体。因为细胞膜上的 Na^+/K^+-ATPase 通常被认为是 T_3 作用的靶位点，在冷应激下，T_3 水平的升高可增强 Na^+/K^+-ATPase 活性，促进 Na^+、K^+ 的跨膜转运，进而增加 ATP 的消耗，从而使基础代谢率增加(侯建军等, 1999)。$T_4$5′-DⅡ在冷应激反应中的另一作用是反馈调节 TSH(Schneider *et al*., 2001)。

HPT 轴功能不足或受到抑制，将使产热受到抑制。进而推测冷应激下血浆 GC 对产热的抑制，是通过抑制交感神经活性进而抑制 HPT 轴活性实现的。因为未见 GC 对甲状腺轴有直接作用的报道，而且内源 GC 抑制冷应激动物交感神经系统儿茶酚胺的合成、释放、再摄取和代谢反应(Fukuhara *et al*., 1996)。我们的研究表明，中枢注射 CRH 使急性冷暴露长爪沙鼠下丘脑(包括正中隆起)的 TRH 含量减少，同时血浆 T_3、T_4 含量也减少，由此推测

CRH 抑制急性冷应激条件下 TRH 的合成和释放；而中枢注射 α-helical CRH 9－41 阻断内源 CRH 的作用，能促进冷应激条件下下丘脑 TRH 的合成（下丘脑含量增加）。尽管亚显微结构研究曾表明在 PVN 中，CRH 和 TRH 神经元突触可以相互作用（Hisano *et al*.，1993），但尚不清楚在冷应激下，CRH 是通过抑制交感神经活力进而抑制 TRH，还是直接作用于下丘脑 TRH 的合成部位。

HPT 轴的激活几乎是冷应激所特有的，也是最重要的反应之一。但有学者提出 HPT 轴的激活是低温环境引起热量丢失后，机体所产生的特殊代偿机制，不属于应激的范畴（杨刚，1994）。

3.4 其他神经内分泌轴

冷应激还导致促生长激素轴（somatotrophic axia）、促性腺轴、催乳激素轴（lactotrophic axis）的分泌受到抑制，这是对环境的适应性反应。低温条件下，消耗能量维持恒定的体温比生长、生殖更重要。因为这些内分泌反应使能量分配从生长、生殖转向生存。但这些反应与应激的强度和时间、动物的种类和发育状态有关，如小猪饲养在略低于热中性温度区的温度范围内，GH 的分泌和垂体促生长区的功能不受影响，循环中类胰岛素生长因子（IGF）Ⅰ水平不变，但 IGF-Ⅰ、IGF-Ⅱ和 GH 受体 mRNA 的水平较低。这可能与有些动物（如非啮齿类）营养应激（如营养不足、禁食）中 GH 分泌增加，但肝 GH 受体减少和/或 GH 受体的信号转导作用降低相似，最终都使生长激素轴受到抑制（Moberg & Mench，2000）。

3.5 参与冷应激的其他神经肽和激素

3.5.1 褪黑激素（melatonin，MLT） 哺乳动物松果体分泌的 MLT 参与生殖、产热、冬眠等许多季节性节律的调节。环境温度的变化亦可作为季节变化的信号。不同物种冷应激下松果体 MLT 的合成和分泌反应不一，如冷暴露不改变实验大鼠松果体 N-乙酰转移酶（NAT，是松果体 MLT 合成的限速酶）活性和 MLT 含量（Guerrero *et al*.，1990），但增加叙利亚仓鼠（*Mesocricetus auratus*）夜间相应酶活性和 MLT 水平（Stokkan *et al*.，1991），并削弱黑线毛足鼠（*Phodopus sungorus*）松果体夜间对光的敏感性和阻止 NAT 的灭活（Stieglitz *et al*.，1991）。外源 MLT 可以模拟冷暴露，诱导一些动物产热增加。目前还不清楚冷应激下 MLT 对产热作用的机制，但有人推测 MLT 参与控制外周交感神经活力（Saarela & Reiter，1994）。多数哺乳动物高亲和力的 MLT 受体存在于垂体结节部和下丘脑 SCN，SCN 背中部的加压素能神经元可能是对 MLT 作出反应的细胞（Vanecek，1998）。

外源 MLT 能减弱 HPA 轴对急性和长期应激的反应，阻止长期应激导致的 ACTH 释放的减少，加强地塞米松对 CRH 和 AVP 释放的抑制作用（Konakchieva *et al*.，1997，1998）。可见，MLT 和 HPA 轴之间有相互抑制作用。但在冷应激条件下，被激活的 HPA 轴与松果体 MLT 的合成和分泌之间如何相互作用，如何影响产热等其他生理反应，仍不清楚。

3.5.2 瘦素（leptin） 瘦素是一种主要由脂肪细胞分泌的激素，能抑制摄食，增加能量消耗。冷应激动物的瘦素分泌减少（Houseknecht *et al*，1998）。外源瘦素能中度激活基础条件下大鼠的 HPA 轴，增强急性冷应激时的 ACTH 反应，但不改变醛固酮和皮质酮的反应。说明急性冷应激时瘦素引起的血液 ACTH 改变与肾上腺皮质分泌活力没有平行关系（Hochol *et al*.，2000）。瘦素似乎是 GnRH 和促性腺激素分泌所必需的。冷应激中瘦素分泌减少，可能会抑制生殖神经内分泌轴激素的分泌。对基础条件下 UCP1 基因缺陷小鼠的研究表明，外源瘦素通过激活外周交感神经减少野生型小鼠白色脂肪的重量，并伴随 BAT 中 UCP1 含量和其 mRNA 含量增加。而 UCP1 基因缺陷小鼠无此反应（Commins *et al*.，2001），但冷应激条件下内源瘦素的减少对产热及其他反应的调节机理仍不清楚。

3.5.3 增食欲素（orexin） 增食欲素是新近发现的神经肽。研究表明它在增加摄食、饮水，调节睡眠觉醒周期、生殖、体温和血压等方面有着广泛作用。急性冷应激大鼠下丘脑侧区（lateral hypothalamic area）增食欲素 mRNA 表达增加，表明增食欲素可能在冷应激反应中起重要作用（Ida *et al*.，2000）。冷应激动物摄食量明显增加可能与瘦素分泌减少，以及增食欲素合成和分泌的增加有直接关系。连续 7 d 腹腔注射瘦素，导致下丘脑增食欲素含量显著降低，因而推测冷应激中瘦素和增食欲素之间可能存在相互作用。

3.5.4 神经肽 Y（NPY） 下丘脑神经肽 Y 是摄食的有效刺激因子。脑室内注射 NPY 2 d 后，基础条件下血浆 ACTH 和皮质酮水平上升，冷应激诱导的血浆 ACTH 浓度增加；但连续注射 6 d 后，血浆 ACTH 和皮质酮水平与对照相比无差异，并且不受冷应激的影响（Sainsbury *et al*.，1997），表明长期

外源 NPY 作用抑制了 HPA 轴对冷应激的反应。

3.6 冷应激反应的时间历程和冷适应

对冷应激大鼠的研究表明，一次冷应激，PVN 的 CRH mRNA 表达增强；而多次重复的冷应激，PVN 的 CRH mRNA 表达不增加（Hatalski *et al*.，1998）。冷暴露 1h 后血浆 ACTH 水平明显增加，之后逐渐恢复正常；冷暴露 5 d 时，ACTH 水平不再比对照高。在冷应激 1 h 后血浆皮质酮水平也增加，9 h 后趋向于正常，但在冷暴露 24 h 时仍高于对照水平，而冷暴露 5 d 时又只稍高于对照水平（Fukuhara *et al*.，1996）。长期间歇冷应激（4 ℃，4 h/d，21 d）大鼠，基础条件下血浆 ACTH、皮质酮、皮质类固醇结合蛋白与对照无差异。可见，急性冷应激激活 HPA 轴激素的合成和分泌，长期冷暴露又可能使 HPA 轴激素水平恢复正常（Bhatnagar *et al*.，1995）。但冷适应动物外周自主神经和 SAM 系统持续处于活跃状态（孙久荣等，1998）。

冷适应改变动物对后继应激的反应。新的异型应激刺激（heterotypic stressor）使大鼠血浆皮质酮水平的增加幅度明显上升，但 E 和 NE 水平无显著差异（Bhatnagar *et al*.，1995）。同型应激刺激（homotypic stressor）使冷适应（耐寒力增加）小鼠肩胛间 BAT 交感神经活力比未经冷适应的小鼠增强，冷适应小鼠交感神经对 BAT 产热的刺激作用更大（Kawate *et al*.，1994）。

4 小　结

冷应激引起一系列神经内分泌反应，包括 HPA 轴、HPT 轴、自主神经、SAM 系统激素和神经递质的合成和分泌增加，促生长激素轴、促性腺轴、催乳激素轴的激素分泌受到抑制。此外，褪黑激素、NPY、瘦素、增食欲素等均与冷应激有关。动物对冷应激产生一系列抵抗、适应性的生理反应，最突出的是增加产热。肾上腺是应激反应的执行部位，下丘脑是冷应激反应的控制部位之一，脑中的许多部位参与冷应激信息的整合性调节。

参考文献：

Asakura M, Nagashima H, Fujii S, *et al*. 2000. Influences of chronic stress on central nervous systems [J]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 109.

Arancibia S, Rage F, Astier H, *et al*. 1996. Neuroendocrine and autonomous mechanisms underlying thermoregulation in cold environment [J]. *Neuroendocrinology*, **64**: 257 – 267.

Bamshad M, Song C K, Bartness T J. 1999. CNS origins of sympathetic nervous system outflow to brown adipose tissue [J]. *Am. J. Physiol*., **276**: 1569 – 1578.

Bhatnagar S, Meaney M J. 1995. Hypothalamic-pituitary-adrenal function in chronic intermittently cold-stressed neonatally handled and non handled rats [J]. *J. Neuroendocrinol*., **7** (2): 97 – 108.

Bhatnagar S, Mitchell J B, Betito K, *et al*. 1995. Effects of chronic intermittent cold stress on pituitary adrenocortical and sympathetic adrenomedullary functioning [J]. *Physiol. Behav*., **57** (4): 633 – 639.

Commins S P, Watson P M, Frampton I C, *et al*. 2001. Leptin selectively reduces white adipose tissue in mice via a UCP1-dependent mechanism in brown adipose tissue [J]. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*., **280**: 372 – 377.

Jeus L A de, Carbalho S D, Ribeiro M O, *et al*. 2001. The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue [J]. *J. Clinical Investigation*, **108** (9): 1379 – 1385.

Fukuhara K, Kvetnansky R, Cizza G, *et al*. 1996. Interrelations between sympathoadrenal system and hypothalamo-pituitary-adrenocortical/thyroid systems in rats exposed to cold stress [J]. *J. Neuroendocrinol*., **8** (7): 533 – 541.

Guerrero J M, Santana C, Reiter R J. 1990. Type Ⅱ thyroxine 5'-deiodinase activity in the rat brown adipose tissue, pineal gland, harderian gland, and cerebral cortex: Effect of acute cold exposure and lack of relationship to pineal melatonin synthesis [J]. *J. Pineal Res*., **9** (2): 159 – 166.

Hashhimoto K, Makino S, Asaba K, *et al*. 2001. Physiological roles of corticotropin-releasing hormone receptor type 2 [J]. *Endocrine J*., **48** (1): 1 – 9.

Hatalski C G, Guirguis C, Baram T Z. 1998. Corticotropin releasing factor mRNA expression in the hypothalamic parabventricular nucleus and the central nucleus of the amygdala is modulated by repeated acute stress in the immature rat [J]. *J. Neuroendocrinol*., **10** (9): 663 – 669.

Hisano S, Fukui Y, Chikamori-Aoyama M, *et al*. 1993. Reciprocal synaptic relations between CRF-immunoreactive and TRH-immunoreactive neurons in the paraventricular nucleus of the rat hypothalamus [J]. *Brain Res*., **620**: 343 – 346.

Hochol A, Nowak K W, Belloni A S, *et al*. 2000. Effects of leptin on the response of rat pituitaty-adrenocortical axis to ether and cold stresses [J]. *Endocr. Res*., **26** (3): 129 – 140.

Hou J J, Li Q F, Huang C X. 1999. Mechanisms of adaptive thermogenesis in Brandt's vole (*Microtus brandti*) during cold exposure [J]. *Acta Zoologica Sinica*, **45** (2): 143 – 147. [侯建军，李庆芬，黄晨西. 1999. 布氏田鼠冷暴露中的适应性产热机理. 动物学报, **45** (2): 143 – 147.]

Houseknecht K L, Baile C A, Matteri R L, *et al*. 1998. The biology of leptin [J]. *Journal of Animal Science*, **76**: 1405 – 1420.

Ida T, Nakahara K, Murakami T, *et al*. 2000. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats [J]. *Biochem. Biophys. Res. Commun*., **270** (1): 318 – 323.

Kawate R, Talan M I, Engel B T. 1994. Sympathetic nervous activity to brown adipose tissue increases in cold-tolerant mice [J]. *Physiol. Behav*., **55** (5): 921 – 925.

Kanayama N, Khatun S, Belayet H, *et al*. 1999. Chronic local cold stress to the soles induces hypertension in rats [J]. *Am. J. Hypertens*, **12**: 1124 – 1129.

Kelly L, Bielajiw C. 1996. Short-term stimulation-induced decreases in brown fat temperature [J]. *Brain Res.*, **715** (1-2): 172-179.

Kizaki T, Yamashita H, Oh-Ishi S, *et al*. 1995. Immunomodulation by cells of mononuclear phagocyte lineage in acute cold-stressed or cold-acclimatized mice [J]. *Immunology*, **86** (3): 456-462.

Konakchieva R, Mitev Y, Almeida O F, *et al*. 1997. Chronic melatonin treatment and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the rat: Attenuation of the secretory response to stress and effects on hypothalamic neuropeptide content and release [J]. *Biol. Cell*, **89** (9): 587-596.

Konakchieva R, Mitev Y, Almeida O F, *et al*. 1998. Chronic melatonin treatment counteracts glucocorticoid-induced dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat [J]. *Neuroendocrinology*, **67** (3): 171-180.

Liu X T, Li Q F, Lin Q S, *et al*. 2001. Uncoupling protein 1mRNA, mitochondrial GTP-binding, and T_4 5'-deiodinase of brown adipose tissue in euthermic Daurian ground squirrel during cold exposure [J]. *Compar. Biochem. & Physiol. Part A*, **128**: 827-835.

Moberg G P, Mench J A. 2000. The Biology of Animal Stress Basic Principles and Implications for Animal Welfare [M]. New York: CABI Publishing. 43-75.

Moriscot A, Rogerio R, Bianco A C. 1993. Corticisterone inhibits uncoupling protein gene expression in brown adipose tissue [J]. *Am. J. Physiol.*, **256** (28): 81-87.

Saarela S, Reiter R J. 1994. Function of melatonin in thermoregulatory processes [J]. *Life Sciences*, **54**: 295-311.

Sainsbury A, Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, *et al*. 1997. Chronic central neuropeptide Y infusion in normal rats: Status of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, and vagal mediation of hyperinsulinaemia [J]. *Diabetologia*, **40** (11): 1269-1277.

Sapolsky R B, Romero L M, Munck A. 2000. How do glucocorticoids influence stress responses: Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions [J]. *Endocrine Reviews*, **21** (1): 55-89.

Sasaki F, Wu P, Rougeau D, *et al*. 1990. Cytochemical studies of responses of corticotropes and thyrotropes to cold and novel environment stress [J]. *Endocrinology*, **127** (1): 285-297.

Schneider M J, Fiering S N, Pallud S E, *et al*. 2001. Targeted disruption of the type 2 selenodeiodinase gene (DIO2) results in a phenotype of pituitary resistance to T_4 [J]. *Mol. Endocrinol.*, **15** (12): 2137-2148.

StieCglitz A, Steinlechner S, Ruf T, *et al*. 1991. Cold prevents the light induced inactivation of pineal N-acetyltransferase in the Djungarian hamster, *Phodopus sungorus* [J]. *J. Comp. Physiol.*, **168** (5): 599-603.

Stokkan K A, Nonaka K O, Lerchl A, *et al*. 1991. Low temperature stimulates pineal activity in Syrian hamsters [J]. *J. Pineal Res.*, **10** (1): 43-48.

Strack A M, Margaret J B, Mary F D. 1995. Corticosterone decrease nonshivering thermogenesis and increase lipid storage in brown adipose tissue [J]. *Am. J. Physiol.*, **268**: 183-191.

Sun J R, Zeng Y Y, Cai Y P. 1998. Alterations in monoamine transmitters and their metabolite contents in some regions of rat brain and serum during cold exposure [J]. *Acta Zoologica Sinica*, **44** (1): 41-46. [孙久荣, 曾月英, 蔡益鹏. 1998. 大鼠冷暴露过程中不同脑区和血清中单胺类递质及代谢物质的变化. 动物学报, 44 (1): 41-46.]

Vanecek J. 1998. Cellular mechanisms of melatonin action [J]. *Physiol. Review*, **78** (3): 687-721.

Wittert G A, Or H K, Livesey J H, *et al*. 1992. Vasopressin, corticotrophin-releasing factor, and pituitary adrenal responses to acute cold stress in normal humans [J]. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **75** (3): 750-755.

Xie J, Nagle G T, Ritchie A K, *et al*. 1999. Cold stress and corticotropoin-releasing hormone induced changes in messenger ribonucleic acid for the alpha-subunit of the L-type Ca^{2+} channel in the rat anterior pituitary and enriched populations of corticotropes [J]. *Neuroendocrinology*, **70** (1): 10-19.

Yang G. 1994. Endocrine Physiology & Pathphysiology [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press. 766-794. [杨刚. 1994. 内分泌生理与病理生理学. 天津: 天津科学技术出版社. 766-794.]

Yang M, Li Q F, Huang C X. 2002. Action of hypothalamus-pituitary-thyroid axis on thermogenesis in Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) exposed to cold [J]. *Zool. Res.*, **23** (5): (in press). [杨 明, 李庆芬, 黄晨西. 2002. 下丘脑—垂体—甲状腺轴在冷暴露长爪沙鼠产热中的作用. 动物学研究, **23** (5): (印刷中).]